

# 小児治験の課題

## ～小児治験における採血について～

---

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会  
小児用医薬品開発タスクフォース (KT-7)

松尾 哲夫 (ユーシービー・ジャパン株式会社)

本資料は日本製薬工業協会（製薬協）小児用医薬品開発タスクフォース 治験推進サブチームが作成しました。  
本資料の内容は製薬協の立場に基づくものです。企業活動とは無関係なものであり、利益相反はありません。



### 小児対象試験の必要性 ～「小児は小さな大人ではない」～

- 小児集団は体格的な違いに加え、水分組成、代謝酵素・受容体などの発現、臓器の発達などが成人とは異なる
- 小児の代謝経路の成熟度及び身体的・精神的発達は年齢により変化する
- 小児用医薬品の適切な用量設定には、小児集団の有効性、安全性、PK/PD 等の評価、年齢区分ごとのより詳細な評価が必要な場合がある
- モデリング&シミュレーションや成人等の参照集団からの既存情報が活用されているが、対象となる小児集団の実測データが必要となる場合がある

⇒ これらの評価のため**採血**による測定・検査が必要となる場合が多い



## 小児試験における倫理的配慮の必要性

- 小児集団は脆弱なサブグループである。したがって、**小児被験者の権利を守り**、過度の危険から保護する**特別な配慮が必要**である。(ICH E11)
- 臨床試験に関連して生じる**負担も最小限となるよう軽減されるべき**である。(ICH E11(R1))
- 小児は脆弱な集団であり、特に臨床試験という状況に置かれた場合、自らの利益を十分に守ることが相対的に困難である。小児を研究から排除するのではなく、**リスク及び負担を最小化し、可能な限り軽減**することで、小児をリスクや負担から保護するために**最大限の努力が払われるべき**である。(Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors (Rev.1, 2017))

### 「負担」とは？

- 疼痛、不快感、不安、日常生活や個人的活動への支障、その他の不快な経験を引き起こす試験の要素により、試験参加者、親及び家族に影響を及ぼす（主として）主観的な負荷



## <苦痛の最小化> 採血の負担を最小限とする方策

採血量・採血頻度	採血量の最小化、採血頻度／穿刺回数の低減
疼痛・苦痛・恐怖心	局所麻酔の使用
手技の工夫	留置カテーテルの使用、通常検査との同時採取

- 治験実施計画書及び試験は（成人を対象とした治験実施計画書の単なる再利用ではなく）小児患者を対象にデザインされるべきである
- 検査及び評価項目の数は、先進的な技術を用いることにより可能な限り削減されるべきであり、その種類は参加者の年齢、及び／または体重に適したものでなければならない。



## 採血量削減・採血手法の負担軽減のための手法

- Sparse sampling / PKにおける採血頻度の低減
  - ✓ 採血量や回数を最少にして小児実データを採取し小児PKパラメータを推定・予測
  - ✓ 採血量と回数は減る
  - ✓ 実データ数の限界、モデルの仮定／不確実性等を考慮した解釈の限界
- Microsampling / 痛みを低減するデバイスの開発
  - ✓ 微量採血で測定し採血負担を軽減、痛みを軽減するデバイスも実用化されている
  - ✓ 採血量が減る、デバイスにより身体的・精神的な負担が軽減される可能性がある
  - ✓ 新たな分析法の確立やバリデーションが必要な場合がある。採血において、特別な手技や検体の取扱いが必要になる



# 小児治験の課題 ～小児治験における採血について～

製薬協

## ガイダンスにおける採血量に関する記載


- ICH E11：「小児の臨床試験では、採血量を最小限にする必要がある」
- 欧米では一般的推奨として許容される最大採血量が記載されているガイダンスがある
- 本邦では**上限量の定量的基準はない**が、実務上は EU/US の基準を参考に設計されることが多い

	採血量に関する特徴	上限量	備考	出典
EU	小児保護指針として採血量制限が明記されている	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 4週間で<b>総血液量の3%</b>まで</li> <li>● 単回は<b>総血液量の1%</b>まで 例えば               <ul style="list-style-type: none"> <li>● 体重 5kg 乳児：4.25mL/回</li> <li>● 体重 10kg 小児：7.5mL/回</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 小児の安全確保のため<b>デザイン時から採血量最小化が必須</b></li> <li>● IRB/IEC で遵守が確認される</li> </ul>	Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors (Rev.1, 2017)
US	“研究目的”での採血上限を明示した <b>臨床研究向けガイドライン</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 1日 5 mL/kg</li> <li>● 8週間で 9.5 mL/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 明確な体重基準</li> <li>● 貧血・心機能低下などではさらなる制限が必要</li> </ul>	Guidelines for Limits of Blood Drawn for Research Purposes in the Clinical Center (2009改訂)

## 小児治験の課題 ～小児治験における採血について～

- ✓ 小児の用量設定のためには採血によるデータ取得が必要
- ✓ 小児治験には特別な倫理的配慮／負担の最小化のため最大限の努力が必要
- ✓ 採血の負担は治験参加・症例集積の大きな障壁のひとつ
- ✓ 採血負担を軽減させるためのデバイスの実用化が進んでいる
- ✓ 患者の負担軽減は治験の円滑な遂行と品質の高いデータ収集に寄与

### 「必要なデータの取得」 × 「患者負担の最小化」



患者負担最小化のための十分な検討を行った上で、必要なデータ取得を可能とした最適なプロトコルを策定する必要がある

⇒ 臨床現場（患者、家族、医療従事者）での採血負担を知り、採血の重要性と課題、そして実効性のある解決策を、一緒に議論しましょう。